



TOXOPLASMOSE: uma breve revisão

Gabrielle Emily Boaventura Tavares¹
Danny Laura Gomes Fagundes Triches²

Resumo: O *Toxoplasma gondii*, agente etiológico da toxoplasmose, é um dos parasitos mais bem sucedidos no planeta, pois apresenta alta prevalência na população mundial. É um parasito coccidiano, faz parte do filo Apicomplexa, com ciclo de vida heteroxeno. Seus hospedeiros definitivos e intermediários são felídeos e os animais de sangue quente, respectivamente. A transmissão ocorre por ingestão de água ou alimentos contaminados, de carnes mal cozidas ou cruas, manejo de plantações contaminadas, transmissão vertical e, menos comumente, por transfusões de sangue, transplantes de órgãos e acidentes laboratoriais. O controle da infecção por *T. gondii* é mediada pela secreção de citocinas e fatores pró-inflamatórios produzidos por células do sistema imunológico inato e adaptativo no sentido de conter a proliferação do parasito e induzir sua eliminação. No entanto, *Toxoplasma gondii* é capaz de induzir mudanças na transcrição gênica do hospedeiro como forma de evasão da resposta imunológica. O diagnóstico baseia-se principalmente na detecção de anticorpos por técnicas sorológicas, podendo ser realizados métodos histológicos, moleculares, a inoculação em camundongos e reação de Sabin-Feldman. A doença não possui cura, e o tratamento é realizado apenas durante a fase aguda em casos sintomáticos da doença, pois os medicamentos não atuam sobre os cistos teciduais. O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento em bases científicas de dados sobre os aspectos gerais deste parasito. Este artigo apresenta uma revisão da biologia desta infecção, incluindo formas morfológicas, ciclo de vida, interação parasito-hospedeiro, resposta imunológica, toxoplasmose congênita, diagnóstico e tratamento da Toxoplasmose.

Palavras-chave: Toxoplasmose. Zoonose. *Toxoplasma gondii*.

TOXOPLASMOSIS: a brief review

Abstract: *Toxoplasma gondii*, the etiological agent of toxoplasmosis, is one of the most successful parasites on the planet, as it has a high prevalence in the world population. It is a coccidian parasite, is part of the Apicomplexa phylum, with heteroxene life cycle. Their definitive and intermediate hosts are felids and warm-blooded animals respectively. Transmission occurs by ingestion of contaminated food or water, poorly cooked or raw meats, handling of contaminated crops, vertical transmission, and less commonly by blood transfusions, organ transplants, and laboratory accidents. The control of *T. gondii* infection is mediated by the secretion of cytokines and proinflammatory factors produced by cells of the innate and adaptive immune system in order to contain parasite proliferation and induce its elimination. However, *Toxoplasma gondii* is able to induce changes in the gene transcription of the host as a way of evasion of the immune response. The diagnosis is based mainly on the detection of antibodies by serological techniques, and histological, molecular methods,

¹ Graduação em Farmácia na Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

² Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, área de concentração em Imunologia - UNESP/Botucatu.
E-mail: dannylauragf@hotmail.com.



inoculation in mice and Sabin-Feldman reaction can be performed. The disease has no cure, and treatment is only performed during the acute phase in symptomatic cases of the disease, since the drugs do not act on the tissue cysts. The objective of this study was to conduct a scientific survey of data on the general aspects of this parasite. This article presents a review of the biology of this infection, including morphological forms, life cycle, host parasite interaction, immunological response, congenital toxoplasmosis diagnosis and treatment of Toxoplasmosis.

Keywords: Toxoplasmosis. Zoonosis. *Toxoplasma gondii*.

Introdução

A toxoplasmose é uma doença provocada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* e é considerada uma das infecções mais comuns em humanos e animais de sangue quente (BELLUCO et al., 2016), possui abrangência a nível mundial, e estima-se que cerca de um terço da população esteja infectada. No Brasil, a prevalência da infecção em humanos pode chegar até 92%, existindo uma taxa alta de transmissão pós-natal de *T. gondii* durante a infância (JONES et al., 2001).

A toxoplasmose pode trazer consequências graves quando é diagnosticada durante a gestação, gerando para o feto doenças como: coriorretinite, hidrocefalia, convulsões, retardo mental, calcificações intracranianas, hepatoesplenomegalia, catarata, cegueira, entre outras. A infecção materna durante o primeiro trimestre determina menor comprometimento fetal (15%), porém com sequelas graves e maior índice de aborto. A infecção materna após a 24ª semana determina maior comprometimento fetal (30-60%), porém geralmente é subclínica no recém-nascido, e posteriormente pode haver aparecimento de sequelas (JONES et al., 2001).

Assim, conhecer os aspectos gerais da toxoplasmose, bem como da forma congênita desta doença representa a melhor relação custo-benefício para a população em geral, gestantes e seus recém-nascidos. Este trabalho objetiva esclarecer sobre a importância da doença e da realização dos exames laboratoriais para diagnóstico da toxoplasmose, evitando assim, as formas mais graves desta doença.



Metodologia

Foi realizado um estudo mediante pesquisa bibliográfica. Foram utilizadas como referências somente publicações em inglês em bases de dados indexadas como Medline, Pubmed, Lilacs e Scielo, e selecionados os trabalhos que abordam os aspectos gerais da toxoplasmose, formas morfológicas, ciclo de vida, interação parasito-hospedeiro, resposta imunológica, toxoplasmose congênita, diagnóstico e tratamento da Toxoplasmose. O cruzamento de palavras para a busca foi realizado a partir dos descritores: Toxoplasmosis, zoonosis, biology of this infection, life cycle, congenital toxoplasmosis.

Desenvolvimento

O *Toxoplasma gondii* foi encontrado no tecido do hamster *Ctenodactylus gundii*, por Nicolle e Manceaux em 1908. Ao mesmo tempo, Splendore (1908) fez a descoberta do *T. gondii* no Brasil, entretanto não o nomeou (DUBEY, 2014).

Este parasito infecta aproximadamente um terço da população mundial, tornando-o um dos organismos parasitas de maior sucesso (HALONEN; WEISS, 2013). É um parasito coccidiano do filo *Apicomplexa* sendo um dos mais poliexenos conhecidos. Tem um ciclo de vida facultativamente heteróximo e pode infectar todos os animais de sangue quente. É prevalente na maioria das regiões do mundo, principalmente em países de clima quente, possui importância veterinária e médica por causar doenças. (MANGIAVACCHI, 2015; TENTER; HECKEROTH; WEISS, 2000). Gatos e outros felídeos são os hospedeiros definitivos enquanto que uma variedade de animais de sangue quente, incluindo humanos, são considerados hospedeiros intermediários (HALONEN; WEISS, 2013).

A infecção é iminente e vitalícia. A toxoplasmose é adquirida através da transmissão horizontal com a ingestão de solo ou água contaminados com oocistos esporulados no ambiente, por ingestão de cistos teciduais contidos em carnes ou vísceras cruas ou mal cozidas; ou transmissão vertical de taquizoítos (via transplacentária). Outras formas de transmissão menos comuns são o transplante de órgãos e a transfusão sanguínea, em alguns hospedeiros os taquizoítos podem ser transmitidos no leite, da mãe para a prole. Pode ainda



haver surtos de toxoplasmose decorrentes da contaminação de alimentos, como aconteceu recentemente no Brasil, na cidade de Santa Maria, provavelmente por meio da ingestão de água contaminada (LABOISSIÈRE, 2018; HAMPTON, 2015; ELMORE et al., 2010; DUBEY, 2009).

A virulência de *T. gondii* depende da cepa do parasito. Historicamente, existem três cepas principais: tipos I, II e III que predominam na Europa e América do Norte (HOWE; SIBLEY, 1995) e mais recente, uma análise genética que identifica uma quarta linhagem na América do Norte (KHAN et al., 2011).

As formas morfológicas são múltiplas, dependendo do *habitat* e do estágio evolutivo, sendo infectantes três delas: taquizoítos, que facilitam a expansão durante a infecção aguda, bradizoítos, que mantêm a infecção crônica e esporozoítos que são disseminados no ambiente (TENTER; HECKEROTH; WEISS, 2000).

O taquizoíto, chamado também trofozoíto, possui forma de “arco” ou “meia lua” (FRENKEL, 1973). Este estágio foi caracterizado como a forma proliferativa, a forma de alimentação e endozoíta, que pode infectar qualquer célula nucleada. Sua divisão ocorre por um processo chamado endodigenia e são pouco resistentes a ação do pH estomacal. No taquizoíto estão localizados as róprias, micronemas, grânulos densos e o apicoplasto, estruturas importantes na interação parasito-hospedeiro (DUBEY, 2014; SOUZA et al., 2010).

O bradizoíto, chamando também cistozoíto, é usado para descrever um estágio que se multiplica lentamente durante a fase crônica da infecção. Eles se encontram dentro do vacúolo parasitóforo (VP) que, envolvidos por uma membrana, formam os cistos teciduais e se dividem por endodigenia ou endopoligenia (NEVES et al., 2011; FERGUSON; HUTCHISON, 1987a). São resistentes a tripsina e pepsina e podem permanecer viáveis nos tecidos por anos (NEVES et al., 2011).

Os cistos teciduais se desenvolvem dentro do citoplasma da célula hospedeira, crescem e permanecem intracelulares à medida que os bradizoítos se dividem em seu interior (NEVES et al., 2011; FERGUSON; HUTCHISON, 1987b). Os cistos intactos no tecido podem persistir ao longo da vida sem causar uma resposta inflamatória (DUBEY; LINDSAY; SPEER, 1998).

O oocisto é a forma de resistência do parasito e possui uma parede dupla resistente às condições do ambiente. São produzidos no intestino dos felinos contaminados e eliminados



ainda imaturos junto com as fezes (NEVES et al., 2011). A esporulação dos oocistos ocorre fora do gato, dependendo da aeração e temperatura. (DUBEY; LINDSAY; SPEER, 1998). A meiose no ambiente originará oito esporozoítos por cada oocisto, tendo em vista que cada oocisto contém dois esporocistos com quatro esporozoítos cada (SIBLEY et al., 2007; DUBEY; LINDSAY; SPEER, 1998).

O ciclo biológico divide-se na fase assexuada e na fase sexuada ou coccidiana. A fase assexuada ocorre em todos os hospedeiros, sendo a fase sexuada restrita aos hospedeiros definitivos (HALONEN; WEISS, 2013). Após a ingestão de cistos teciduais ou oocistos, os bradizoítos ou esporozoítos, respectivamente, são liberados no lúmen intestinal, onde invadem as células circundantes, tornam-se taquizoítos e se disseminam por todo o corpo através do sangue e linfa, podendo atingir variados locais, como sistema nervoso central (SNC), olhos, musculatura esquelética, placenta e coração. (SUBAUSTE, 2012; MITSUKA-BREGANÓ; LOPES-MORI; NAVARRO, 2010). A infecção é geralmente assintomática ou benigna. A transição da infecção aguda para a crônica é acompanhada por uma mudança da replicação rápida de taquizoítos metabolicamente ativos para replicação lenta de bradizoítos nos cistos teciduais (LÜDER; RAHMAN, 2017).

Os gatos eliminam oocistos após ingerirem qualquer um dos três estágios infecciosos (FRENKEL, 1970) e depois da ingestão dessas formas, estes são liberados no estômago e penetram nas células do epitélio intestinal, onde ocorre a reprodução por merogonia, dando origem a vários merozoítos onde desenvolvem-se numerosas gerações de *T. gondii*. Cinco tipos morfolologicamente distintos de *T. gondii* multiplicam-se em células epiteliais intestinais antes do início da gametogênese, sendo designados em tipos (A-E) em vez de gerações porque existem várias gerações dentro de cada tipo de *T. gondii*. (NEVES et al., 2011; DUBLEY, 2009).

Os merozoítos formados dentro do VP da célula são denominados esquizontes maduros, a seguir ocorre a ruptura da célula e estes penetram em novas células onde se convertem nas formas sexuais femininas e masculinas: os gametócitos, que após maturação formam os gametas masculinos (microgametas) e femininos (macrogametas) (NEVES et al., 2011). Os gametócitos se fundem para formar um zigoto e se transformar em um oocisto. As células epiteliais infectadas se rompem e descarregam oocistos no lúmen intestinal (DUBEY, 2009; SIBLEY et al., 2007).



Os oocistos são eliminados nas fezes do gato e tornam-se infecciosos somente após o processo de esporulação, que consiste em condições ideais ambientais para seu desenvolvimento. Apesar da pouca eliminação de oocistos por gatos, a carga parasitária pode ser muito alta (ELMORE et al., 2010; DABRITZ et al., 2007), pois um único gato pode eliminar mais de 100 milhões de oocistos (DUBEY; LINDSAY; SPER, 1998).

T. gondii possui a capacidade de atravessar barreiras epiteliais para obter acesso a tecidos mais profundos, o que pode ser um componente importante da disseminação *in vivo*, particularmente em locais de privilégio imunológico, como o sistema nervoso central e o feto em desenvolvimento (BARRAGAN; SIBLEY, 2002).

Durante a invasão os micronemas, grânulos densos e roptrias, podem alterar a função das células hospedeiras e inibir a resposta imune dirigida ao parasita (LIM et al., 2010). Elas também servem para modificar a membrana lipídica em torno do parasita, formando o VP, que permite o transporte de nutrientes essenciais da célula hospedeira para o parasita, evitando a fusão lisossômica, o que levaria à sua morte (CESBRON-DELAUW et al., 2008).

A resposta imunológica desenvolvida na infecção por *T. gondii* envolve mecanismos humorais e celulares, sendo os mecanismos celulares os que possuem maior destaque na resistência a doença (COICO; SUNSHINE, 2010).

Durante a fase de multiplicação e disseminação do parasito inicia-se a formação de anticorpos específicos e o desenvolvimento de mecanismos celulares que são responsáveis pela destruição dos taquizoítos extracelulares. Como consequência, durante a fase crônica da toxoplasmose, somente os bradizoítos persistem e são responsáveis pela manutenção de títulos sorológicos que podem permanecer durante toda a vida do hospedeiro (LUDER; RAHMAN, 2017). Os principais anticorpos produzidos são as subclasses IgA, IgE, IgM e IgG, os quais são dirigidos a componentes secretados ou excretados da membrana deste parasito. A interação de anticorpos específicos com componentes da membrana na presença do sistema complemento é capaz de promover a lise de taquizoítos extracelulares. No entanto os anticorpos são inacessíveis a parasitos intramoleculares e bradizoítos, tornando este mecanismo efetor ineficaz para estas formas parasitárias (NEVES et al., 2011). Depois de adquirida a infecção, os enterócitos são as primeiras células a serem invadidas por *T. gondii* (BOUT et al., 1999), os quais produzem IL-1, IL-6 e TNF-alfa (FILISSETTI; CANDOLFI,



2004; BOUT et al., 1999), o que leva ao controle inicial do parasita (DUNAY; SIBLEY, 2010).

Os neutrófilos realizam a fagocitose, recrutados pelas células intestinais que secretam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que, por sua vez, atraem células dendríticas e macrófagos para o local. Os macrófagos podem matar diretamente o parasita através de mecanismos independentes e dependentes de oxigênio (DENKERS et al., 2004). Estas células estimuladas secretam IL-12 e TNF-alfa. Os níveis de IL-12 liberados são capazes de induzir as células *Natural Killers* (NKs) a secretarem IFN-gama que, em sinergismo com TNF-alfa, potencializam a atividade toxoplasmicida de macrófagos. A combinação destas duas citocinas ainda resulta na produção de óxido nítrico (NO) capaz de causar a morte dos parasitos (NEVES et al., 2011).

A IL-12 desempenha um papel importante na resposta, pois direciona a proliferação de linfócitos T CD4+ tipo T helper 1 (Th1) e T CD8+ citotóxicas (SASAI; PRADIPTA; YAMAMOTO, 2018; DENKER et al., 2004;). Sabe-se que a secreção da IL-12 é capaz levar a conversão de taquizoítos para bradizoítos durante a fase aguda da toxoplasmose. Por outro lado, IFN-gama suprime a conversão de bradizoítos em taquizoítos durante a fase crônica, impedindo assim a reativação da infecção. Já IL-10 desempenha um papel de modulação da síntese *in vivo* de IL-12 e IFN-gama (NEVES et al., 2011).

Os linfócitos T CD4+ ativados produzem IL-2 que em conjunto com o IFN-gama, resulta em um grande número de células T CD4+ e CD8+ específicas produtoras de IFN-gama nos locais de invasão do parasita. As células T CD8+ desempenham um papel crucial na imunidade protetora ao *T. gondii* tanto por meio da produção de IFN-gama, como também por morte direta do parasito através da via dependente de perforina (HALONEN; WEISS, 2013). As células T CD8+ são consideradas efetoras responsáveis por garantirem a memória imune de longa duração, conferindo proteção contra *T. gondii* e atuando em sinergismo com T CD4+ (NEVES et al., 2011).

Existe ainda o metaboloma de *T. gondii*, que é amplamente estudado para compreender as vias metabólicas incomuns do parasito, dada a presença de três compartimentos metabólicos distintos: nuclear, mitocondrial e apicoplasto. Entre as vias mais incomuns estão os que ocorrem dentro do apicoplasto, como a biossíntese de ácidos graxos, síntese de isoprenoides, vias acessórias, como sistema redox compreendida por ferredoxina



NADP+ redutase, ácido lipoico sintetase e algumas etapas da biossíntese do grupamento heme (SOUZA et al., 2010; BOTHROYD, 2009).

A toxoplasmose congênita é uma condição clínica ocasionada pela transferência transplacentária do protozoário *T. gondii* para o feto (MIZANI et al., 2017; POMARES, MONTOYA, 2016). A transmissão congênita acontece quando a mãe está na fase aguda da doença ou quando a reativação de uma condição crônica estabelecida previamente à gestação ocorre durante o período gestacional. (MALDONADO et al., 2017; PRUSA et al., 2017).

Nos casos em que a gestante for diagnosticada com resposta crônica de toxoplasmose, o risco de complicação é pequeno para o feto. Assim como a possibilidade a reativação de resposta aguda é mínima (FALLAHI et al., 2018). As gestantes com histórico de saúde de imunossupressão são mais susceptíveis à reativação. (PRUSA et al., 2017).

É importante que o exame de sangue materno seja realizado durante os três trimestres gestacional. Desta forma é possível o diagnóstico precoce e a redução de complicações para o feto (POMARES, MONTOYA, 2016). A chance de contaminação é menor no início da gestação, porém a doença possui maior gravidade, enquanto no final da gravidez a oportunidade de infecção é maior, entretanto as complicações são menores (PINARD; LESLIE; IVIRNE, 2003).

Na infecção aguda pode ocorrer febre, pneumonia, inflamação no músculo cardíaco e ocular, (ELMORE et al., 2010). Assim, o diagnóstico é realizado por uma combinação de estudos sorológicos, imunológicos, e pelo isolamento de *T. gondii*. As técnicas usadas podem ser: detecção de anticorpos anti-*Toxoplasma*, inoculação de camundongos, revelação histológica de taquizoítos em cortes de tecido ou esfregaços de fluido corporal (TLAMÇANI; LEMKHENETE; LMIMOUNI, 2013).

O uso de testes sorológicos para demonstração de anticorpos específicos para *T. gondii* é o método inicial e utilizado como triagem. O teste de imunofluorescência indireta (IFI), aglutinação em látex (LA), hemaglutinação indireta (IHA), teste de aglutinação direto, ensaio de aglutinação por imunoabsorção (ISAGA), teste de avididade de IgG e ensaio imunoenzimático (ELISA) são os principais empregados e recomenda-se uma combinação destes testes para determinar se a infecção é recente ou já aconteceu há mais tempo (TLAMÇANI; LEMKHENETE; LMIMOUNI, 2013; SAADATNIA; GOLKAR, 2012).



A reação de Sabin-Feldman, baseada na neutralização do parasita por anticorpos no soro na presença de complemento, foi o padrão-ouro por muitos anos em termos de sensibilidade e especificidade, mas agora é realizada por poucos laboratórios (ROBERT-GANGNEUX; DARDE, 2012).

O diagnóstico molecular da toxoplasmose, baseado na detecção do DNA de *T. gondii* em amostras clínicas, tornou-se um teste laboratorial indispensável. Esse método é independente da resposta imune (IVOVIC et al., 2012) e permite maior confiabilidade no diagnóstico dos pacientes imunocomprometidos facilitando também a detecção da toxoplasmose congênita, evitando técnicas mais invasivas no feto (MACHALA et al., 2015; IVOVIC et al., 2012).

O tratamento é recomendado em casos sintomáticos devido à toxicidade dos medicamentos utilizados, que atuam apenas sobre as formas de taquizoítos (NEVES et al., 2011). O tratamento profilático na fase crônica da doença é indicado apenas em pacientes de alto risco, porque nenhum dos medicamentos disponíveis efetivamente atua sob os cistos em humanos (HALONEN; WEISS, 2013).

Não há um padrão ouro de tratamento, o medicamento é escolhido conforme o estado em que o paciente se encontra e são realizadas associações medicamentosas (WEI et al., 2015). A escolha típica de medicamentos inclui pirimetamina com sulfonamida. A clindamicina é uma escolha alternativa para sulfonamidas (HALONEN; WEIS, 2013).

Na toxoplasmose congênita pode ser feito o tratamento pré e pós-natal. Quando as mulheres grávidas são soroconvertidas, a espiramicina é administrada para prevenir a transmissão de mãe para filho, pois pode atravessar a placenta. Quando a infecção fetal é confirmada, a associação de pirimetamina e sulfadiazina é prescrita. (HALONEN; WEISS, 2013; SERRANTI; BUONSENSO; VALENTINI, 2011).

Considerações finais

Com este trabalho de revisão conclui-se que a toxoplasmose, sendo uma doença na maioria dos casos assintomática, é difícil de diagnosticar presuntivamente, por isso devem ser implementadas políticas para conscientizar a população sobre os riscos desta infecção, para



que as medidas profiláticas necessárias sejam amplamente divulgadas, especialmente para as gestantes, evitando assim, a forma congênita desta infecção.

Referências

BARRAGAN, A; SIBLEY, L. D. Transepithelial migration of *Toxoplasma gondii* is linked to parasite motility and virulence. **Journal of Experimental Medicine**, v. 195, n. 12, 2002. p. 1625-1633.

BELLUCO, S. et al. Investigating the determinants of *Toxoplasma gondii* prevalence in meat: a systematic review and meta-regression. **Publish Library of Science One**, v.11, n.4, 2016, p.1-24.

BOOTHROYD, J. C. *Toxoplasma gondii*: 25 years and 25 major advances for the field. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 8, 2009. p. 935-946.

BOUT, D. et al. Interaction between *Toxoplasma Gondii* and Enterocyte. **Immunobiology**, v. 201, n. 2, 1999. p. 225-228.

COICO, R; SUNSHINE, G. **Imunologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

DABRITZ, H. A. et al. Detection of *Toxoplasma gondii*-like oocysts in cat feces and estimates of the environmental oocyst burden. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 231, n. 11, 2007. p. 1676-1684.

DENKERS, E. Y. et al. Neutrophils, dendritic cells and *Toxoplasma*. **International Journal for Parasitology**, v. 34, n. 3, 2004. p. 411-421.

DUBEY, J. P. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. **International Journal for Parasitology**. v. 39, n. 8, 2009. p. 877-882.

DUBEY, J. P. The history and life cycle of *Toxoplasma gondii*. In: **Toxoplasma Gondii** (Second Edition). 2014. p. 1-17.

DUBEY, J. P.; LINDSAY, D. S.; SPEER, C. A. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998. p. 267-299.

DUNAY, I. R.; SIBLEY, L. D. Monocytes mediate mucosal immunity to *Toxoplasma gondii*. **Current Opinion in Immunology**, v. 22, n. 4, 2010. p. 461-466.

ELMORE, S. A. et al. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. **Trends in Parasitology**, v. 26, n. 4, 2010. p. 190-196.



FALLAHI, S. et al. A literature review on maternal-fetal and reproductive disorders of *Toxoplasma gondii* infection. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 47, n. 3, 2018. p. 133- 140.

FERGUSON, D. J. P.; HUTCHISON, W. M. An ultrastructural study of the early development and tissue cyst formation of *Toxoplasma gondii* in the brains of mice. **Parasitology Research**, v. 73, n. 6, 1987b. p. 483-491.

FERGUSON, D. J. P.; HUTCHISON, W. M. The host-parasite relationship of *Toxoplasma gondii* in the brains of chronically infected mice. **Virchows Archiv A**, v. 411, n. 1, 1987a. p. 39-43.

FILISETTI, D; CANDOLFI, E. Immune response to *Toxoplasma gondii*. **Ann Ist Super Sanita**, v. 40, n. 1, 2004. p. 71-80.

FRENKEL, J. K. Pursuing toxoplasma. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 122, n. 6, 1970. p. 553-559.

FRENKEL, J. K. *Toxoplasma* in and around us. **Bioscience**, v. 23, n. 6, 1973. p. 343-352.

HALONEN, S. K.; WEISS, L. M. Toxoplasmosis. In: GARCIA, H. H.; TANOWITZ, H; B.; DEL BRUTTO, O. H. (Ed.). **Neuroparasitology and Tropical Neurology**, v. 114, Newnes, 2013.

HAMPTON, M. M. Congenital toxoplasmosis: a review. **Neonatal Network**, v. 34, n. 5, 2015. p. 274-278,

HOWE, D. K; SIBLEY, L. D. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. **Journal of Infectious Diseases**, v. 172, n. 6, 1995. p. 1561-1566.

IVOVIC, V. et al. Molecular detection and genotyping of *Toxoplasma gondii* from clinical samples. In: DJAKOVIĆ, O. D (ed). **Toxoplasmosis Recent-Advances**. IntechOpen, 2012.

JONES, J. et al. Congenital toxoplasmosis: A Review. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v.56, n.5, 2001, p. 296-305.

KHAN, A. et al. Genetic analyses of atypical *Toxoplasma gondii* strains reveal a fourth clonal lineage in North America. **International Journal for Parasitology**, v. 41, n. 6, 2011. p. 645-655.

LABOISSIÈRE, P. **Ministério da Saúde tenta identificar origem do surto de toxoplasmose**. Agência Brasil. Brasília. 17 jun. 2018. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2018-06/ministerio-da-saude-tenta-identificar-fonte-de-surto-de-toxoplasmose>>. Acesso em: 03 ago. 2018.



LÜDER, C. G. K; RAHMAN, T. Impact of the host on Toxoplasma stage differentiation. **Microbial Cell**, v. 4, n. 7, 2017. p. 203.

MACHALA, L. et al. Toxoplasmosis in immunocompromised patients. **Epidemiologie, Mikrobiologie, Immunologie: Casopis Společnosti pro Epidemiologii a Mikrobiologii České Lekarské Společnosti JE Purkyne**, v. 64, n. 2, 2015, p. 59-65.

MALDONADO, Y. A. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. **Pediatrics**, v. 139, n. 2, 2017, p e1-e51.

MANGIAVACCHI, B. M. Toxoplasmose: Uma revisão sistemática dos fatores de risco relativos à infecção toxoplásmica em crianças no Brasil. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 6, n. 2, 2015, p. 49-58.

MITSUKA-BREGANÓ, R; LOPES-MORI, F. M.R; NAVARRO, I. T. (Orgs). **Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas**. Londrina: EDUEL. Toxoplasmose, 2010, p. 1-5.

MIZANI, A. et al. Toxoplasmosis seroprevalence in Iranian women and risk factors of the disease: a systematic review and meta-analysis. **Tropical Medicine and Health**, v. 4, n.7, 2017, p. 7-20.

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia humana**. 12. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2011.

PINARD, J. A; LESLIE, N. S; IVIRNE, P. J. Maternal Serologic Screening for Toxoplasmosis. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 48, n. 5, 2003. p. 308-316.

POMARES, C; MONTOYA J. G. Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 54, n. 10, 2016. p. 2448-2454.

PRUSA, A. et al. Congenital toxoplasmosis in Austria: prenatal screening for prevention is cost-saving. **Publish Library of Science: Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 7, 2017. p. 5648-5672.

ROBERT-GANGNEUX; F; DARDÉ, M. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, n. 2, 2012. p. 264-296.

SAADATNIA, G; GOLKAR, M. A review on human toxoplasmosis. **Scandinavian journal of infectious diseases**, v. 44, n. 11, 2012, p. 805-814.

SASAI, M; PRADIPTA, A; YAMAMOTO, M. Host immune responses to Toxoplasma gondii. **International Immunology**, v. 30, n. 3, 2018. p. 113-119.

SERRANTI, D; BUONSENSO, D; VALENTINI, P. Congenital toxoplasmosis treatment. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 15, n. 2, 2011. p. 193-198.



SIBLEY, L. D. et al. Invasion and intracellular survival by *Toxoplasma*. In: DENKERS, E.Y; GAZZIBELLI, R.T. (Ed). **Protozoans in Macrophages**, p. 16–24. Austin: Landes Bioscience. 2007.

SOUZA, W. de. et al. Organização estrutural do taquizoíto de *Toxoplasma gondii*. **Scientia Medica**, v. 20, n. 1, 2010. p. 131-143.

SPLENDRE, A. Un nuovo protozoa parassita de'conigli. Incontrato nelle lesioni anatomiche d'une malattia che ricorda in molti punti il Kala-azar dell'uomo. Nota preliminaire **Revista da Sociedade Scientifica de São Paulo**, v. 5, n. 167, 1908.

SUBAUSTE, C. Animal models for *Toxoplasma gondii* infection. **Current Protocols in Immunology**, v. 96, n. 1, 2012. p. 19.3.1-19.3.23.

TENTER, A. M.; HECKEROTH, A. R.; WEISS, L. M. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. **International Journal for Parasitology**, v. 30, n. 12-13, 2000. p. 1217-1258.

TLAMÇANI, Z; LEMKHENETE, Z; LMIMOUNI, B. E. Toxoplasmosis: The value of molecular methods in diagnosis compared to conventional methods. **Journal of Microbiology and Infectious Diseases**, v. 3, n. 02, 2013. p. 93-99.

WEI, H. et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of anti-*Toxoplasma gondii* medicines in humans. **Publish Library of Science One**, v. 10, n. 9, 2015, p. 1-12.